

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Ksalol[®], 0,25 mg, tablete

Ksalol[®], 0,5 mg, tablete

Ksalol[®], 1 mg, tablete

INN: alprazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ksalol, 0,25 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 0,25 mg alprazolama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Ksalol, 0,5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 0,5 mg alprazolama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat i boja Sunset Yellow Lake (E110).

Ksalol, 1 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 1 mg alprazolama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ksalol, 0,25 mg, tablete:

Okrugle bikonveksne tablete bele do žućkasto-bele boje.

Ksalol, 0,5 mg, tablete:

Okrugle bikonveksne tablete svetlonarandžaste boje.

Ksalol, 1 mg, tablete:

Okrugle bikonveksne tablete svetloplave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ksalol je indikovano za kratkotrajnu simptomatsku terapiju anksioznosti kod odraslih osoba.

Lek Ksalol je indikovano samo u slučajevima prisustva teških oblika bolesti koje onesposobljavaju pacijenta ili koje ga dovode do izražene uznemirenosti.

4.2. Doziranje i način primene

Trajanje terapije

Lek Ksalol treba primeniti u najmanjoj efektivnoj dozi tokom najkraćeg mogućeg perioda, a najduže 2 – 4 nedelje. Potrebu za nastavkom terapije treba učestalo procenjivati. Ne preporučuje se dugotrajna terapija. Rizik od zavisnosti se može povećati sa povećanjem doze i dužinom trajanja terapije (videti odeljak 4.4).

Optimalnu dozu leka Ksalol treba prilagoditi u zavisnosti od težine simptoma i terapijskog odgovora svakog pojedinačnog pacijenta.

Ove preporučene doze biće odgovarajuće za većinu pacijenata.

Ukoliko je potrebno povećati dozu, treba je postepeno povećavati da bi se izbegao rizik od neželjenih dejstava. U ovim slučajevima savetuje se da se prvo poveća večernja doza leka, pa tek onda dnevna.

Pacijentima koji nikada nisu uzimali antipsihotike uglavnom će biti potrebne manje doze u poređenju sa pacijentima koji su prethodno uzimali anksiolitike, sedative, antidepresive ili hipnotike, ili pacijentima sa hroničnim alkoholizmom.

Preporuka je da se uvek prvo primeni najmanja doza, naročito kod starijih ili iscrpljenih pacijenata, da bi se izbegao rizik od rezidualne sedacije ili ataksije.

Ukoliko se neželjena dejstva pojave na početku primene terapije, preporučuje se smanjenje doze.

Pacijente treba redovno kontrolisati i pažljivo proceniti potrebu za nastavljanjem terapije, posebno ako su pacijenti bez simptoma.

Ne sme se prekoračiti maksimalna preporučena doza.

Večernju dozu treba uzeti neposredno pred odlazak na spavanje.

Doziranje

Terapija anksioznosti

Lečenje se započinje primenom doze od 0,25 mg ili 0,5 mg, tri puta dnevno.

Doza se može povećati, u zavisnosti od potreba pacijenta, do maksimalne dnevne doze od 4 mg, koja se uzima podeljena u više doza.

U pojedinim slučajevima može biti neophodno da period lečenja bude duži od maksimalno preporučenog trajanja terapije. U tom slučaju to ne treba uraditi bez ponovne procene stanja pacijenta.

Posebne populacije

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre i/ili izmenjenom funkcijom bubrega ili sa iscrpljujućim oboljenjima, preporučena početna doza iznosi 0,25 mg, 2 do 3 puta dnevno. Ukoliko je neophodno i ukoliko pacijent podnosi, ova doza se može povećati.

Obustavljanje terapije

U skladu sa dobrom kliničkom praksom, primena se mora obustaviti polako.

Preporučuje se da se dnevna doza smanjuje za ne više od 0,5 mg na svaka tri dana. Nekim pacijentima može biti potrebno još postepenije smanjivanje doze (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena alprazolama kod adolescenata mlađih od 18 godina i dece, s obzirom da bezbednost i efikasnost kod adolescenata mlađih od 18 godina i dece nije utvrđena.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Miastenija gravis.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Teška insuficijencija jetre.
- Sindrom apnee pri spavanju.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće i ne treba da traje duže od 2 do 4 nedelje (videti odeljak 4.2). Dalje produženje terapije izvan ovih okvira dozvoljeno je isključivo nakon ponovne procene kliničkog stanja.

Savetuje se da pacijent na početku lečenja dobije informaciju o ograničenom trajanju terapije i da mu se objasne pojedinosti o postepenom isključivanju terapije. Takođe je važno da pacijent bude upoznat sa mogućnošću pojave *rebound* fenomena (povratnih simptoma bolesti), čime se svodi na minimum anksioznost pacijenta vezana za eventualnu pojavu ovih simptoma kod obustavljanja primene leka.

Postoje dokazi koji ukazuju da se kod primene benzodiazepina sa kratkim dejstvom mogu pojaviti apstinencijalni simptomi u intervalu između dve doze, posebno kod primene velikih doza.

Ukoliko se koriste benzodiazepini sa dugim dejstvom, važno je upozoriti pacijente da se ne zamenjuju sa benzodiazepinima sa kratkim dejstvom jer može doći do pojave apstinencijalnih simptoma.

Rizik kod istovremene primene benzodiazepina i opioida

Istovremena primena alprazolama i opioida može da dovede do izražene sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog navedenih rizika, lekove koji imaju sedativno dejstvo kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi, kao što je alprazolam, i opioide treba istovremeno propisivati samo kod pacijenata kod kojih ne postoje druge terapijske opcije. Ukoliko se alprazolam propisuje istovremeno sa opioidima, treba primeniti najmanju efektivnu dozu, a terapija treba da traje što kraće (takođe videti odeljak 4.2 za opšte preporuke o doziranju).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Stoga se preporučuje da se pacijenti i njihovi negovatelji (gde je primenljivo) informišu o ovim simptomima (videti odeljak 4.5).

Tolerancija

Posle ponavljane primene tokom nekoliko nedelja može doći do određenog gubitka hipnotičkog dejstva benzodiazepina.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina, uključujući alprazolam, može da dovede do psihičke i fizičke zavisnosti od ovih lekova. Rizik od nastanka zavisnosti raste sa povećanjem doze i dužim trajanjem terapije. Rizik je veći kod pacijenata koji su skloni zloupotrebi lekova ili alkohola.

Zloupotreba leka je poznat rizik za alprazolam i druge benzodiazepine, pa u skladu sa tim pacijente treba pratiti prilikom korišćenja alprazolama. Postoji rizik od diverzije sa alprazolamom, odnosno može biti iskorišćen za davanje drugim licima kojima nije propisan. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani sa predoziranjem prilikom zloupotrebe alprazolama sa drugim depresorima centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući opioide, druge benzodiazepine i alkohol. Te rizike treba uzeti u obzir prilikom propisivanja ili izdavanja alprazolama. Da bi se smanjili ovi rizici, potrebno je koristiti najmanju odgovarajuću dozu i savetovati pacijente o pravilnom čuvanju i odlaganju neiskorišćenog leka (videti odeljke 4.2, 4.8. i 4.9).

Zavisnost od leka se može javiti pri terapijskim dozama i/ili kod pacijenata koji nemaju individualne faktore rizika. Rizik od nastanka zavisnosti je povećan pri istovremenoj upotrebi nekoliko vrsta benzodiazepina, nezavisno od indikacije (za lečenje anksioznosti ili poremećaja spavanja).

Simptomi obustave leka: Kada se fizička zavisnost jednom razvije, naglo obustavljanje terapije biće praćeno apstinencijalnim simptomima, koji mogu da obuhvataju: glavobolju, bol u mišićima, ekstremnu anksioznost, napetost, nemir, konfuziju, razdražljivost i insomniju. U teškim slučajevima mogu da se jave sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u ekstremitetima, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadi.

Povratna insomnija i anksioznost (rebound fenomen)

Prilikom obustavljanja terapije može da se razvije prolazni sindrom u kome se simptomi zbog kojih je uvedena terapija benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku (*rebound* fenomen). Ova pojava može da bude praćena drugim reakcijama uključujući promene raspoloženja, anksioznost, nemir ili poremećaj spavanja. Pošto je rizik od apstinencijalnih simptoma, odnosno povratnih simptoma (*rebound* fenomen), veći posle naglog obustavljanja terapije, preporučuje se da se doza smanjuje postepeno.

Obustavljanje terapije

Kao i kod bilo kog drugog benzodiazepina, tokom obustavljanja terapije dozu leka Ksalol je neophodno postepeno smanjivati, pošto naglo ili prebrzo smanjivanje može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma. Oni mogu da obuhvataju blagu disforiju i nesanicu ili mogu da se jave u vidu glavnog sindroma, sa mogućim grčevima u mišićima i abdomenu, povraćanjem, znojenjem, tremorom i konvulzijama.

Opisani su i primeri apstinencijalnih simptoma nakon brzog smanjenja doze ili naglog prestanka terapije alprazolamom (videti odeljke 4.2 i 4.8). Ovi simptomi, a posebno oni najteži, uglavnom su češći kod pacijenata koji su uzimali izuzetno velike doze u dugom vremenskom periodu. Ipak, apstinencijalni simptomi prijavljeni su i prilikom naglog obustavljanja primene terapijskih doza benzodiazepina. Zbog toga treba izbegavati nagle prekide terapije i propisati postepeno smanjivanje doze (videti odeljak 4.2). Preporučuje se da se dnevna doza alprazolama smanjuje za najviše 0,5 mg svaka tri dana. Neki pacijenti zahtevaju još sporije smanjivanje doze.

Kod pacijenata sa paničnim poremećajima je za vreme faze obustavljanja leka povremeno zapažena ponovna pojava simptoma napada panike, koji simuliraju one koji se javljaju u slučaju apstinencije.

Amnezija

Benzodiazepini mogu da indukuju anterogradnu amneziju. Ona se obično javlja nekoliko sati posle uzimanja leka. Zbog toga, da bi se ovaj rizik smanjio pacijent treba da bude siguran da će imati 7-8 sati neprekidnog sna (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Kod primene benzodiazepina mogu da se jave reakcije kao što su nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, sumanute misli, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i druge neželjene bihevioralne reakcije. Ukoliko se ove reakcije pojave, primenu leka treba obustaviti. Ove reakcije češće se javljaju kod dece i starijih osoba.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene alprazolama nije utvrđena kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina. Zbog toga se primena alprazolama ne preporučuje kod ove populacije.

Stariji i/ili iscrpljeni pacijenti

Benzodiazepine i slične lekove treba koristiti sa oprezom kod starijih osoba, zbog rizika od sedacije i/ili mišićnoskeletne slabosti što može da dovede do padova, često sa teškim posledicama kod ove grupe pacijenata.

Preporučuje se da se sledi opšti princip o primeni najmanje efikasne doze kod starijih i/ili iscrpljenih pacijenata, kako bi se sprečio razvoj ataksije ili prekomerne sedacije (videti odeljak 4.2).

Respiratorna insuficijencija

Pacijentima sa hroničnom respiratornom insuficijencijom takođe se preporučuju manje doze, zbog rizika od respiratorne depresije.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Opreznost se preporučuje prilikom lečenja pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili blagom do umerenom insuficijencijom jetre.

Primena benzodiazepina je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.3), jer može da pospeši razvoj encefalopatije.

Psihotična oboljenja

Benzodiazepini se ne preporučuju kao prva linija terapije psihotičnih oboljenja.

Depresija/anksioznost

Benzodiazepine i benzodiazepinima slične lekove ne treba propisivati kao jedine lekove u terapiji depresije, jer mogu da povećaju rizik od suicida. Stoga, alprazolam se mora koristiti sa oprezom i količina propisanog leka treba da je ograničena kod pacijenata sa znacima i simptomima depresije ili suicidalnim tendencijama.

Prijavljene su epizode hipomanije i manije vezane za primenu alprazolama kod pacijenata sa depresijom.

Istorija zloupotrebe alkohola ili lekova

Benzodiazepini treba da se koriste sa izuzetnim oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola ili lekova (videti odeljak 4.5). Kada se ovi pacijenti leče benzodiazepinima, oni moraju da budu pod strogim lekarskim nadzorom, kako kod njih postoji predispozicija ka navici i zavisnosti.

Pomoćne supstance

Lek Ksalol sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Tablete leka Ksalol, jačine 0,5 mg, sadrže boju *Sunset Yellow Lake* (E110), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Benzodiazepini stvaraju dodatne depresivne efekte na CNS, pri istovremenoj primeni sa alkoholom ili sa drugim lekovima koji mogu da izazovu depresiju CNS-a.

Opioidi

Istovremena primena lekova koji imaju sedativno dejstvo kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi, kao što je alprazolam, i opioida, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, usled aditivnog depresivnog efekta na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Alkohol

Treba izbegavati istovremeno unošenje alkohola jer se sedativni efekat leka pojačava pri istovremenom uzimanju leka sa alkoholom. Ovo negativno utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Psihotropni lekovi

Alprazolam treba koristiti sa oprezom pri istovremenoj upotrebi sa lekovima koji mogu da izazovu depresiju CNS-a. Depresivni efekat na CNS pojačava se istovremenom primenom sa antipsihoticima (neurolepticima), hipnotičkim lekovima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima,

antiepilepticima, anestheticima i sedativnim H1-antihistaminicima. U slučaju narkotičkih analgetika, može se javiti pojačana euforija koja vodi ka porastu psihičke zavisnosti.

Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije mogu da se jave kada se alprazolam primenjuje zajedno sa lekovima koji utiču na njegov metabolizam.

Inhibitori CYP3A4

Supstance koje inhibiraju određene enzime jetre (naročito citohrom P450 3A4) mogu da dovedu do povećanja koncentracije alprazolama i pojačaju njegovo dejstvo.

Rezultati kliničkih studija sa alprazolamom, *in vitro* studija sa alprazolamom i kliničkih studija sa lekovima čiji je metabolizam sličan metabolizmu alprazolama, pružaju dokaze o različitim stepenima interakcije i o mogućim interakcijama alprazolama i velikog broja lekova.

Oprez se preporučuje kada se alprazolam primenjuje istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), inhibitori proteaze ili neki makrolidi (eritromicin, klaritromicin, telitromicin) i mora se razmotriti značajno smanjenje doze.

Na osnovu stepena interakcije i vrste raspoloživih podataka, došlo se do sledećih preporuka:

- Ne preporučuje se istovremena primena alprazolama i ketokonazola, itrakonazola ili nekih drugih azolnih antimikotika;
- Istovremena primena nefazodona ili fluvoksamina povećava PIK alprazolama oko dva puta. Ako se alprazolam primenjuje zajedno sa nefazodonom, fluvoksaminom i cimetidinom, preporučuje se oprez i razmatranje smanjenja doze alprazolama;
- Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene alprazolama i fluoksetina, propoksifena, oralnih kontraceptiva, sertralina, diltiazema ili makrolidnih antibiotika kao što su eritromicin klaritromicin i troleandomicin.

Induktori CYP3A4

S obzirom na to da je metabolizam alprazolama posredovan CYP3A4 enzimom, induktori ovog enzima mogu da pojačaju metabolizam alprazolama. Interakcije između inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir) i alprazolama su složene i vremenski zavisne. Kratkotrajna primena malih doza ritonavira dovodi do velikog poremećaja klirensa alprazolama, produženja njegovog poluvremena eliminacije i pojačanih kliničkih efekata, ali nakon duže izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A4 kompenzuje ovu inhibiciju. Kod ove interakcije, potrebno je prilagoditi dozu alprazolama ili obustaviti terapiju.

Digoksin

Povećane koncentracije digoksina prijavljene su kod primene alprazolama, naročito kod starijih osoba (preko 65 godina). Iz tog razloga, kod pacijenata koji istovremeno primaju alprazolam i digoksin, treba pratiti znake i simptome koji ukazuju na toksičnost digoksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o teratogenosti i uticajima na postnatalni razvoj i ponašanje nakon terapije benzodiazepinima nisu konzistentni.

Veliki broj podataka iz kohortnih studija ukazuje da izloženost benzodiazepinima u toku prvog trimestra nije povezana sa povećanjem rizika od velikih malformacija. Međutim, neke ranije *case-control* epidemiološke studije pokazale su da postoji povećani rizik od rasepa nepca. Podaci ukazuju da je verovatnoća manja od 2/1000 da se rodi dete sa rasepom nepca prilikom izloženosti majke benzodiazepinima tokom trudnoće, nasuprot očekivanoj verovatnoći od 1/1000 u opštoj populaciji za ovakvu vrstu defekta.

Lečenje velikim dozama benzodiazepina tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće bilo je povezano sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa i promenama u srčanom ritmu fetusa.

Kod novorođenčadi koja su bila izložena benzodiazepinima krajem trećeg trimestra trudnoće ili tokom porođaja prijavljeni su ili sindrom mlitavog deteta (engl. *Floppy Infant Syndrome*) ili neonatalni apstinencijalni sindrom. Ako je lečenje zbog ozbiljnih medicinskih razloga neophodno u poslednjoj fazi trudnoće, čak i u malim dozama, kod novorođenčeta se mogu javiti simptomi sindroma mlitavog deteta, kao što su aksijalna hipotonija i problemi prilikom sisanja koji mogu dovesti do smanjenja telesne mase. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu trajati od 1 do 3 nedelje, u skladu sa poluvremenom eliminacije leka. Ako se lek primenjuje u velikim dozama, tokom poslednjih nedelja trudnoće ili tokom porođaja, kod novorođenčadi se mogu javiti efekti respiratorne depresije ili apnea i hipotermija, kao posledica farmakološkog dejstva leka. Takođe, neonatalni apstinencijalni simptomi, kao što su hiperekscitabilnost, agitacija i tremor se mogu javiti nekoliko dana posle rođenja, čak i kada sindrom mlitavog deteta nije opserviran. Pojava apstinencijalnih simptoma posle rođenja zavisi od poluvremena eliminacije leka.

Alprazolam ne treba koristiti tokom trudnoće, izuzev kada kliničko stanje žene zahteva lečenje alprazolamom.

Ukoliko se alprazolam propisuje ženama u reproduktivnom periodu, potrebno ih je upozoriti da se posavetuju sa svojim lekarom u vezi sa prekidom terapije ukoliko planiraju trudnoću ili su trudne. Ukoliko se alprazolam primenjuje tokom trudnoće ili pacijentkinja otkrije da je zatrudnela tokom terapije alprazolamom, pacijentkinju je potrebno informisati o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Ukoliko je neophodno lečenje alprazolamom tokom poslednjeg perioda trudnoće ili tokom porođaja, treba izbegavati primenu velikih doza, novorođenče treba pratiti u cilju detekcije apstinencijalnih simptoma i/ili sindroma mlitavog deteta.

Dojenje

Alprazolam se izlučuje u mleko dojilje u malom stepenu. Ipak, ne preporučuje se primena alprazolama tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija, smanjenje koncentracije i poremećaj mišićnih funkcija mogu štetno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko postoji poremećaj spavanja i pacijent ne spava dovoljno, veća je verovatnoća da dođe do poremećaja opreznosti i neadekvatne spremnosti za reagovanje.

Ovi efekti se pojačavaju pod dejstvom alkohola (videti odeljak 4.5).

Imajući u vidu depresivni efekat alprazolama na CNS, pacijente koji se leče ovim lekom treba upozoriti da ne obavljaju aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje opasnim mašinama ili da ne učestvuju u drugim aktivnostima koje zahtevaju potpunu koncentraciju sve dok se u potpunosti ne isključe nedostatak pažnje i refleksa koji prate uzimanje leka.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva, ukoliko se jave, uglavnom se zapažaju na početku terapije i obično nestaju tokom dalje primene ili usled smanjenja doze leka.

Sledeća neželjena dejstva uočena su i zabeležena tokom lečenja alprazolamom, sa kategorijama učestalosti ispoljavanja: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Endokrini poremećaji	Nepoznato	hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	depresija
	Često	stanje konfuzije, dezorijentacija, smanjen libido, anksioznost, insomnija, nervoza, povećan libido*
	Povremeno	manija* (videti odeljak 4.4), halucinacije*, bes*, agitacija*, zavisnost od leka
	Nepoznato	hipomanija*, agresija*, neprijateljsko ponašanje*, abnormalno mišljenje*, psihomotorna hiperaktivnost*, zloupotreba leka
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	sedacija, somnolencija, ataksija, oštećenje pamćenja, dizartrija, vrtoglavica, glavobolja
	Često	poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, hipersomnija, letargija, tremor, vrtoglavica, nerazgovetan govor, teškoće u koncentrisanju
	Povremeno	amnezija
	Nepoznato	disbalans autonomnog nervnog sistema*, distonija*
Poremećaji oka	Često	zamagljeni vid
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	konstipacija, suva usta
	Često	mučnina
	Nepoznato	gastrointestinalni poremećaji*
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	hepatitis*, poremećena funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	dermatitis*
	Nepoznato	angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	inkontinencija*
	Nepoznato	urinarna retencija*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	seksualna disfunkcija*
	Povremeno	neregularna menstruacija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	zamor, iritabilnost
	Povremeno	sindrom obustave leka*
	Nepoznato	periferni edem*
Ispitivanja	Često	povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase
	Nepoznato	povećan intraokularni pritisak*

* neželjene reakcije koje su zabeležene nakon stavljanja leka u promet

Apstinencijalni simptomi

apstinencijalni simptomi se javljaju posle brzog smanjivanja doze ili naglog prekida terapije benzodiazepinima, uključujući i alprazolam. Mogu se javiti u rasponu od blage disforije i nesaničnosti do teškog sindroma koji uključuje abdominalne i mišićne grčeve, povraćanje, znojenje, tremor i konvulzije. Dodatno, nakon brzog smanjenja doze ili naglog prekida terapije može doći i do pojave konvulzija u sklopu apstinencijalnog sindroma.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti pri terapijskim dozama, a rizik se povećava pri primeni većih doza. Amnezija može da bude udružena sa neprikladnim ponašanjem (videti odeljak 4.4).

Depresija

Za vreme lečenja benzodiazepinima, prethodno nezapažena depresija može kod sklonih pojedinaca da postane očita.

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Poznato je da se tokom primene benzodiazepina i lekova sličnih benzodiazepinima javljaju reakcije kao što su nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, sumanute misli, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i druge neželjene bihevioralne reakcije. Takve reakcije se kod ovog leka mogu javiti u veoma teškom obliku. Češće se javljaju kod dece i starijih osoba.

U mnogim spontanijama slučajeva neželjenih bihevioralnih reakcija, navodi se da su pacijenti istovremeno upotrebljavali i neke druge CNS lekove i/ili su imali već postojeće psihijatrijsko oboljenje. Pacijenti sa graničnim poremećajem ličnosti, postojećom istorijom nasilnog ili agresivnog ponašanja ili zloupotrebe alkohola i lekova, mogu da budu pod rizikom od ispoljavanja ovih reakcija. Prilikom obustavljanja terapije alprazolamom kod pacijenta sa posttraumatskim stresnim poremećajem, zabeleženi su razdražljivost, neprijateljsko ponašanje i prisilne misli.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina (čak i u terapijskim dozama) može da dovede do razvoja fizičke zavisnosti: prekid terapije može da dovede do javljanja apstinencijalnih simptoma ili *rebound* fenomena (videti odeljak 4.4). Može se javiti psihička zavisnost. Zabeležena je i zloupotreba benzodiazepina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kao i sa drugim benzodiazepinima, predoziranje ne bi trebalo da predstavlja opasnost po život, osim ako se ne kombinuju sa drugim depresorima CNS-a (uključujući alkohol). Prilikom lečenja predoziranja bilo kojim lekom treba imati na umu mogućnost da je istovremeno uzeto više lekova.

Simptomi

Predoziranje benzodiazepinima obično se manifestuje u vidu depresije centralnog nervnog sistema različitog stepena, od pospanosti do kome. U blagim slučajevima mogu se javiti simptomi kao što su pospanost, mentalna konfuzija i letargija, a u težim slučajevima simptomi su ataksija, vrtoglavica, dizartriya, mišićna slabost, hipotonija, hipotenzija, respiratorna depresija, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijaza ili mioza, ređe koma i u vrlo retkim slučajevima, smrt.

Terapija

Posle oralnog predoziranja benzodiazepinima treba izazvati povraćanje (u roku od sat vremena) ukoliko je pacijent svestan, ili gastričnu lavažu ukoliko je bez svesti, pri čemu se mora obezbediti prohodnost disajnih

puteva. Ukoliko pražnjenje želuca ne dovede do poboljšanja, potrebno je dati aktivni ugalj da bi se smanjila resorpcija leka.

Posebnu pažnju u intenzivnoj nezi treba posvetiti respiratornoj i kardiovaskularnoj funkciji primenom suportivnih mera održavanja disanja i cirkulacije.

Flumazenil se može koristiti kao antidot.

Efikasnost dijalize nije utvrđena.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici; derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05BA12

Lek Ksalol sadrži alprazolam, triazolobenzodiazepin, kao aktivnu supstancu.

Alprazolam se vezuje za benzodiazepinsko mesto GABA receptorskog kompleksa, olakšavajući inhibitornu neurotransmittersku aktivnost GABA, time dovodeći do smanjenja ekscitiranosti neurona. Ovim mehanizmom alprazolam ostvaruje anksiolitičko, hipnotičko i sedativno dejstvo.

Klinička ispitivanja sprovedena kod zdravih dobrovoljaca pokazala su da pojedinačne doze do 4 mg dovode do efekata koji se mogu smatrati delom njegove farmakološke aktivnosti. Značajni efekti na kardiovaskularni i respiratorni sistem nisu zapaženi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralnog uzimanja alprazolam se brzo resorbuje, a maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu 1 do 2 sata posle uzimanja leka.

Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi; sa dozama u rasponu od 0,5 do 3 mg, mogu se zapaziti maksimalne koncentracije od 8 do 37 nanograma/mL.

Prosečno poluvreme eliminacije alprazolama iznosi 11,2 sata (interval od 6,3-26,9 sati).

Glavni metaboliti su alfa-hidroksialprazolam i benzofenon.

Biološka aktivnost alfa-hidroksialprazolama iznosi približno polovinu aktivnosti alprazolama.

Metabolit benzofenon nije aktivan. Koncentracije ovih metabolita u plazmi su ekstremno male, ali su njihova vrednosti poluvremena eliminacije iste kao i kod alprazolama.

Alprazolam i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju urinom.

Lek Ksalol ne utiče na protrombinsko vreme ili na koncentracije varfarina u plazmi kod dobrovoljaca kod kojih je varfarin primenjen oralno.

Oko 80% alprazolama *in vitro* vezano je za proteine u serumu.

Prateći primenu alprazolama obeleženog radioaktivnim C¹⁴ kod gravidnih ženki miševa, uočeno je da je radioktivnost bila ravnomerno distribuirana u fetusima i da su C¹⁴ koncentracije približno odgovarale koncentracijama u krvi i skeletnim mišićima ženki.

Kod različitih patoloških stanja, uključujući i alkoholizam i poremećaje funkcije jetre i bubrega, kao i kod gerijatrijskih pacijenata, zapažaju se promene u kinetici i metabolizmu benzodiazepina.

Kod zdravih starijih osoba, prosečno poluvreme eliminacije alprazolama je 16,3 sati (raspon: 9-26,9 sati).

Kod zdravih žena, istovremena primena oralnih kontraceptiva produžava poluvreme eliminacije alprazolama (u proseku 12,4 sata). Istovremena primena cimetidina produžava poluvreme eliminacije alprazolama (16,6 sati).

Kod pacijenata sa alkoholnom bolešću jetre, poluvreme eliminacije alprazolama varira između 5,8 i 65,3 sata, sa prosekom od 19,7 sati. Kod gojaznih pacijenata, interval poluvremena eliminacije alprazolama kreće se između 9,9 i 40,4 sata, a prosečno iznosi 21,8 sati.

Uzimajući u obzir sličnost alprazolama sa drugim benzodiazepinima, očekuje se da lek može da prođe placentu, kao i da se izluči majčinim mlekom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Mutagenost, karcinogenost, oštećenje plodnosti i okularni efekti

Alprazolam nema mutageni potencijal prema rezultatima *Ames*-ovog *in vitro* testa. Alprazolam ne indukuje hromozomske aberacije u *in vivo* ispitivanjima na mikronukleusima pacova do maksimalne doze od 100 mg/kg, tj. doze koja je 500 puta viša od maksimalne preporučene dnevne doze kod ljudi od 10 mg dnevno.

Nema dokaza da je karcinogeni potencijal uočen tokom 2-godišnjih ispitivanja alprazolama; alprazolam se primenjivao kod pacova u dozi od 30 mg/kg/dnevno (150 puta više od maksimalne doze od 10 mg/kg/dnevno) i kod miševa u dozi od 10 mg/kg/dnevno (50 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno). Alprazolam nije bio mutagen u ispitivanjima na mikronukleusima pacova u dozama do 100 mg/kg, što je 500 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno.

Alprazolam ne dovodi do oštećenja plodnosti kod pacova u dozama do 5 mg/kg/dnevno, što je 25 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno.

Kod pacova koji su alprazolam primali oralno u dozama od 3 mg, 10 mg i 30 mg/kg/dnevno (15 do 150 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno) tokom 2 godine, uočena je tendencija dozno zavisnog povećanja u broju opaženih katarakti kod ženki i kornealnih vaskularizacija kod mužjaka. Ove lezije nisu uočene do 11 meseci nakon započinjanja terapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Ksalol, 0,25 mg, tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
povidon;
celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat.

Ksalol, 0,5 mg, tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
povidon;
boja *Sunset Yellow Lake* (E110);
celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat.

Ksalol, 1 mg, tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;

povidon;
boja *Indigotine Lake* (E132);
celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blistera od ALU/PVC trake i tvrde PVC trake koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja u kojoj se nalaze dva blistera sa po 15 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b. Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Ksalol, 0,25 mg, tablete: 515-01-01900-22-001

Ksalol, 0,5 mg, tablete: 515-01-01901-22-001

Ksalol, 1 mg, tablete: 515-01-01902-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.06.1996.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.04.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2023.